



# **Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Kierownik: Prof. dr hab. med. Wiesław Wiktor Jędrzejczak**  
**Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny**

Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel: 022-599-28-18; faks: 022-599-14-18; e-mail: wiktora@amwaw.edu.pl

Warszawa, 21 listopada 2012 roku

## **Opinia w sprawie osiągnięcia naukowego**

**pt.: „Modulacja szlaków sygnałowych przeżycia i śmierci komórek jako potencjalnego narzędzia eliminacji komórek nowotworowych”. dr n. wet. Beaty Pająk oraz jej istotnej aktywności naukowej w oparciu o które ubiega się o stopień doktora habilitowanego nauk medycznych w dyscyplinie**

Dr n. wet. Beata Pająk urodziła się 11 października 1979 roku w Warszawie i w tym samym mieście ukończyła w 2003 roku Międzywydziałowe Studium Biotechnologii SGGW uzyskując stopień i tytuł mgr inż. Następnie odbyła 4-letnie studia doktoranckie na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej tej uczelni. W 2007 roku uzyskała stopień doktora nauk weterynaryjnych na podstawie przedstawionej pracy doktorskiej „Molecular mechanisms of „immune escape” of cancer cells represented by human colon adenocarcinoma COLO 205 cell line – an attempt to overcome the resistance by the use of metabolic inhibitors and immunomodulatory cytokines” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Arkadiusza Orzechowskiego. Po uzyskaniu tego stopnia podjęła pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Ultrastruktury Komórki Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie, którą kontynuuje. Ponadto od listopada 2009 kieruje Laboratorium Genetycznym firmy BioVectis/Kucharczyk TE. Obecnie ubiega się o stopień doktora habilitowanego.

## **Ocena osiągnięcia naukowego**

Do oceny jako osiągnięcie wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy a dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.) habilitantka wskazała cykl prac pt.: „**Modulacja szlaków sygnałowych przeżycia i śmierci komórek**

jako potencjalnego narzędzia eliminacji komórek nowotworowych” złożony z następujących pozycji:

- 1A. **Pajak B.**, Orzechowski A.: Sodium butyrate-dependent sensitization of human colon adenocarcinoma COLO 205 cells to TNF- $\alpha$ -induced apoptosis. *J Physiol Pharmacol* 58, Supp 3: 163-176, 2007 (Zależne od maślanu sodu uwrażliwienie komórek COLO 205 na apoptozę indukowaną przez TNF- $\alpha$ ).
- 1B. **Pajak B.**, Gajkowska B., Orzechowski A. Sodium butyrate sensitizes human colon adenocarcinoma COLO 205 cells to both intrinsic and TNF- $\alpha$ -dependent extrinsic apoptosis. *Apoptosis* 14: 203-217, 2009 (Maślan sodu uwrażliwia komórki ludzkiego gruczolaka okrężnicy linii COLO 205 na apoptozę wewnątrzpochodną i zależną od TNF- $\alpha$  apoptozę zewnątrzpochodną).
2. **Pajak B.**, Turowska A., Orzechowski A., Gajkowska B. Bisindolylmaleimide-IX facilitates extrinsic and initiates intrinsic apoptosis in TNF- $\alpha$ -resistant human colon adenocarcinoma COLO 205 cells. *Apoptosis* 13: 509-522, 2008 (Bisindolylmaleimid-IX toruje zewnątrzpochodną i inicjuje wewnątrzpochodną apoptozę komórek linii COLO 205 opornych na TNF- $\alpha$ ).
3. **Pajak B.**, Kania E., Gajkowska B., Orzechowski A. Lipid rafts mediate EGCG- and GTE-dependent viability of human colon adenocarcinoma COLO 205 cells; clusterin affects lipid rafts-associated signaling pathways. *J Physiol Pharmacol* 62(4):, 449-459, 2011 (Udział traw lipidowych w zależnym od EGCG i GTE stymulowaniu przeżywalności komórek COLO 205; udział klasteryny w tym szlaku sygnałowym).
4. **Pajak B.**, Orzechowski A. Chapter 4 - Clusterin and calcium. *Adv Cancer Res, Clusterin* Elsevier 104: 33-52, 2009 (Klasteryna i wapń).

Prace te mają sumaryczny IF = 19,089.

W/w cykl 5 prac opublikowanych w ciągu trzech lat (2007-2009) dotyczy różnych aspektów doświadczalnego leczenia nowotworów na modelu linii ludzkiego gruczolaka okrężnicy COLO 205. Jest to tematyka, która bezpośrednio wywodzi się z jej pracy doktorskiej i jest zainspirowana ciągle niedostatecznym postępowaniem w leczeniu tego rodzaju nowotworów, które należą do najczęściej występujących.

Od pewnego już czasu wiadomo, że komórki nowotworowe giną w wyniku zastosowania substancji leczniczych nie w mechanizmie martwicy, ale w



mechanizmie apoptozy. Albo nie giną, dlatego, że z różnych powodów mechanizmy prowadzące do apoptotycznej śmierci są albo zablokowane albo mają spowolnione działanie. O ile ta ogólna teza nie wzbudza obecnie większych kontrowersji to szczegółowe mechanizmy są słabo poznane, a także liczba substancji, które mogą zmieniać tę sytuację w komórkach nowotworowych jest ograniczona.

Osiągnięcie Habilitantki częściowo wypełnia tę lukę przez z jednej strony zbadanie roli pochodnych kwasu masłowego (sól sodowa) i bisindolylmaleimidu-IX, galusanu epigallokatechiny (EGCG) i wyciągu z zielonej herbaty (GTA) a z drugiej przez udokumentowanie roli klasteryny jako jednego z głównych pośredników w wywoływaniu tych skutków. Habilitanta udowodniła, że bisindolylmaleimid IX pobudza obydwie drogi kaspazo-zależnej apoptozy, a zarówno pochodne kwasu masłowego, jak i bisindolylmaleimid IX torują szlak sygnałowy TNF- $\alpha$ , a ściślej prowadzą do zwiększenia ekspresji receptora TNF R1 odpowiedzialnego za pobudzanie apoptozy przez TNF- $\alpha$ . Co więcej Habilitantka określiła, że temu pobudzaniu towarzyszy jednoczesne zahamowanie białek antyapoptotycznych cFLIP, BCL-xL i XIAP, co dopiero łącznie jest odpowiedzialne za obserwowany efekt indukcji apoptozy. W procesie tym zgodnie z badaniami Habilitantki biorą udział także kaspazy i ich zablokowanie zapobiega skutkom działania maślanu. Natomiast dość zaskakujące wyniki Habilitantka uzyskała badając dwie inne substancje o opisanym działaniu antyapoptotycznym, gdyż stwierdziła, że wbrew tym danym, EGCG oraz GTA pobudzają proliferację i żywotność komórek COLO 205, a więc paradoksalnie wywierają dokładnie odwrotne działanie od zamierzonego. Te wyniki dodatkowo podważają różne przesady funkcjonujące w społeczeństwie dotyczące zielonej herbaty wskazując, że proste recepty w tej dziedzinie są zbyt proste. O ile Habilitantka stwierdziła pośrednictwo klasteryny w wywoływaniu większości obserwowanych skutków to zajęła się także bezpośrednio tym, jak działa ten mediator. Okazało się, że ulega on z kolei modulacji za pośrednictwem  $\beta$ -kateniny, która jest negatywnym regulatorem ekspresji klasteryny. Regulacja klasteryny odbywa się także z udziałem jonów wapnia.

Tak streszczone i podsumowane osiągnięcie Habilitantki stanowi niewątpliwie istotny wkład do wiedzy o doświadczalnych metodach leczenia nowotworów i ich mechanizmach działania. Jak wspomniano we wstępie tej



recenzji, wybrany problem ma ważne znaczenie społeczne i z tego punktu widzenia celowość wyboru tematyki badawczej, a także komplementarność poszczególnych prac wzajemnie świadczy o naukowej dojrzałości habilitantki i moim zdaniem osiągnięcie w postaci omawianego właśnie cyklu prac predestynuje ją do stopnia doktora habilitowanego. Wreszcie, w otrzymanej dokumentacji znajdują się oświadczenia współautorów prac składających się na opisane osiągnięcie naukowe przyznające dominującą rolę w tych pracach Habilitantce.

### **Ocena istotnej aktywności naukowej**

Łącznie z cyklem prac stanowiących wydzielone osiągnięcie Habilitantka opublikowała 22 oryginalne pełnotekstowe prace wyłącznie w czasopismach z Impact Factor, w 12 z nich jest pierwszym autorem, 11 prac poglądowych (we wszystkich jest pierwszym autorem, dwie prace są w czasopismach z Impact factor), 2 rozdziały w monografiach (jedna z Impact Factor) oraz znaczną liczbę doniesień zjazdowych.

Łączny „impact factor” publikacji pełnotekstowych (z wyłączeniem doniesień zjazdowych) wynosi:  $IF = 60,884$ . Jej prace były cytowane 149 razy a Indeks Hirscha wynosi 7. Otrzymała liczne krajowe i zagraniczne wyróżnienia naukowe, w tym bardzo prestiżowe stypendium Tygodnika „Polityka”: „Zostańcie z nami” oraz stypendium Fundacji L'Oreal „Dla kobiet i nauki”

Jest kierownikiem jednego projektu badawczego, a jako wykonawca brała udział w realizacji 8 innych projektów.

Jest członkiem towarzystw naukowych i w swojej specjalności badawczej pełni też rolę recenzenta prac naukowych dla wielu znaczących czasopism naukowych.

Dorobek jest dość jednorodny tematycznie i obejmuje przede wszystkim różne aspekty onkologii doświadczalnej. O ile osiągnięcie naukowe przedstawiane do oceny jako podstawa do uzyskania stopnia doktora habilitowanego dotyczy badań wykonanych na modelu linii gluczolakoraka COLO 205 to warto zaznaczyć, że działalność Habilitantki nie ograniczała się do badania tej linii komórkowej. Część doświadczeń powtórzono wykorzystując linię raka prostaty PC3 otrzymując jednak nieco inne wyniki, co wskazuje na różnice biologiczne pomiędzy różnymi nowotworami. Z kolei prace przedstawione jako osiągnięcie habilitacyjne nie są jedynymi w dorobku Habilitantki dotyczącymi tego (COLO 205) modelu

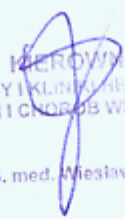
doświadczalnego. Inne badania z wykorzystaniem tego modelu dotyczą roli interferonu oraz cholesterolu w modyfikacji reakcji na poszczególne mediatory. Badania te dobrze uzupełniają osiągnięcie habilitacyjne i czynią je bardziej kompleksowym.

Wreszcie, w dorobku habilitantki są istotne prace dotyczące biologii zakażeń wirusowych w tym zakażeń wirusem grypy A –H1N1 oraz zakażeń wirusami opryszki. Chodzi o zmiany w metabolizmie komórek zakażonych tymi wirusami. W ogóle molekularne badania metabolizmu komórek są kolejnym kierunkiem badawczym habilitantki. Badania te dotyczyły astrocytów, kardiomiocytów, nabłonka jelitowego, komórek mięśni szkieletowych.

Znakomita większość dorobku znajduje się w czasopismach z listy filadelfijskiej, a niemal cały w bazie PubMed. Zarówno jego jakość, jak i ilość odpowiadają wymogom stawianym dla stopnia doktora habilitowanego.

#### **Rekomendacja wynikająca z wyżej wymienionych ocen**

W sumie uważam, że osiągnięcie naukowe pt.: **„Modulacja szlaków sygnałowych przeżycia i śmierci komórek jako potencjalnego narzędzia eliminacji komórek nowotworowych”** oraz jej istotna omówiona powyżej aktywność naukowa predestynują dr n. wet Beatę Pająk do uzyskania stopnia doktora habilitowanego, dlatego, że wnoszą nowe elementy do naszej wiedzy o mechanizmach indukcji apoptozy komórek nowotworowych i substancjach modulujących to zjawisko. W tej sytuacji zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie dr n. wet. Beaty Pająk do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

  
KATEDRY KLINICZNEJ HEMATOLOGII,  
ONKOLOGII I CHOROBY WĘWNETRZNYCH

Prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak